



Title	Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants(内容・審査結果要旨)
Author(s)	金子, 真利
Citation	
Issue Date	2017-09-27
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/733
Rights	This is the peer reviewed version. The final publication is available at IOS Press through https://doi.org/10.3233/NPM-171669
DOI	
Text Version	ETD

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	かねこ まさとし 金子 真利
学位論文題名	Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants (早期産児における血清サイトカイン濃度および絨毛膜羊膜炎と気管支肺異形成症の発症について)
<p>【背景】気管支肺異形成症（BPD）は早期産児に多く発症する疾患である。BPD の発症は未熟な肺を母地として種々の炎症性サイトカインや細胞増殖因子、その他のケミカルメディエーターが複雑に関与し、最終的に構造的、機能的障害を残すという過程が推測されているが、その詳細は未解明な部分が多い。これまでの研究で、母体絨毛膜羊膜炎（CAM）における臍帯血でのいくつかの炎症性サイトカイン上昇が示されていることから、CAM は BPD の発症および重症化の誘因となることが推測されている。しかしその一方で、CAM は呼吸窮迫症候群から保護的に働くことで、結果として BPD の発症リスク低下させることを示す先行研究も存在し、CAM による胎児・新生児の高サイトカイン血症がその後の BPD 発症に直接あるいは間接的に関与するか否かは明らかではない。</p> <p>【目的】早産児の血清サイトカインを経時的に測定し、CAM で変動したサイトカインがその後の BPD 発症に関与するか否か、あるいは CAM と無関係なサイトカインが、その後の BPD 発症に関与するか否かを明らかにすることとした。</p> <p>【方法】2008 年 4 月から 2013 年 3 月の間に当院に入院した在胎 32 週未満の早期産児で、人工呼吸器管理のため気管挿管された児を対象とした。対象児から日齢 0 および 7 に血清を採取し、Luminex システムによるフローサイトメトリー法を用いて 30 種類のサイトカインを同時に測定し、CAM の影響、および BPD の発症との関連を調査した。</p> <p>【結果】対象児 36 例のうち、母体 CAM 群（CAM 群）は 17 例、母体非 CAM 群（NCAM 群）は 19 例であった。在胎 36 週未満の死亡 5 例を除いた 31 例のうち、BPD 発症群（BPD 群）は 16 例、BPD 非発症群（NBPD 群）は 15 例であった。</p> <p>CAM 群と NCAM 群での比較において、日齢 0 で 30 種類のうちの 7 種類のサイトカインで CAM 群が高値を示していたが、日齢 7 ではいずれのサイトカインも低下して、両群間に有意差は認めなかった。</p> <p>BPD 群と NBPD 群での比較では、日齢 0 の IL-12p70 が BPD 群で低値（BPD 群 379.8 pg/ml 対 NBPD 群 641.9 pg/ml, $p=0.009$）であった。この傾向は日齢 7 でもみられたものの、統計学的有意差は認めなかった。IL-12p70 についてロジスティック回帰分析を行ったところ、日齢 0 の血清 IL-12p70 上昇は BPD 発症のリスクを低下させていた（オッズ比, 0.98; 95% CI, 0.96–0.99; $p=0.015$）。</p> <p>【結論】早期産児において、CAM による血清サイトカインの上昇は一過性であり、BPD 発症の直接因子ではないことが示唆された。血清 IL-12p70 濃度低下が BPD 発症に関与していたことから、胎児期もしくは新生児期の免疫反応の減少が BPD 発症に関与している可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200 字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 7 月 6 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位審査を終了したので報告いたします。

氏名：金子真利

学位論文題名

Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants (邦題名；早期産児における血清サイトカイン濃度および絨毛膜羊膜炎と気管支肺異形成症の発症について)

著者は、早期産児の気管支肺異形成症 (BPD) と母体絨毛膜羊膜炎 (CAM) による胎児・新生児の高サイトカイン血症の関連性を調べるため、在胎 23 週から 32 週の早期産児 36 例から採血し、血清サイトカイン濃度を経時的に測定した。その結果、日齢 0 において、CAM 群 (17 例) の 7 種類のサイトカインが非 CAM 群 (19 例) に比べ高値を示していたが、日齢 7 ではいずれのサイトカインも低下して、両群間に有意差は認めなかった。一方、日齢 0 の血清 IL-12p70 濃度が BPD 群 (16 例) で非 BPD 群 (15 例) よりも低値であり、ロジスティック回帰分析で日齢 0 の血清 IL-12p70 濃度の低下は BPD の発症リスクを増加させていた。本研究より、CAM による早期産児の血清サイトカインの上昇は BPD 発症の直接因子ではないことが示され、また、早産児の血清 IL-12p70 濃度低下が CAM とは無関係な BPD 発症の新たな予測マーカーになりうる可能性が示された。

論文審査時には、1. 児の血清サイトカインの由来は何か。母体の血清サイトカインとの相関はあるか 2. CAM 群に限定した場合の血清サイトカインと BPD 発症の関連性はあるか 3. 過去の報告 (Ref 5; Paananen ら) との整合性について 4. 本研究の臨床応用の展望について、質問がなされた。それぞれ、1. 母体サイトカインと考えられるが、母体サイトカインは測定しておらず、母体血清サイトカインと児血清サイトカインの相関が明らかでないことは Limitation である。2. 同解析も行い、IL-12p70 のみで有意差を示していることを確認しているが、層別化による症例数の減少から、統計学的パワー不足により、在胎週数の影響が除外できなかった。3. 先行研究では、RDS 発症率と人工換気施行率の違いがあることが結果に影響している可能性がある。4. 切迫早産や CAM に対する児娩出のタイミングとして、母体血清 IL-12p70 は一つのマーカーになりうるかどうかを、臨床医への指標として応用する余地はあると考える、との返答であった。

質問に対する回答が確認できたため、本論文は学位相当と判断された。

論文審査委員

主査 藤森 敬也

副査 ケネス E. ノレット

副査 齋藤 純平